

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

Кафедра факультетской терапии №1

Московская школа на Юго-Западе №1543

**Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий:  
данные ретроспективного одномоментного исследования**

Себякин А.Ю.

Научный руководитель

к.м.н. Соколова А.А.

## Оглавление

- Введение – 1-2 стр.
- Материалы и методы – 3-6 стр.
- Обсуждение результатов – 7 стр.
- Вывод – 7 стр.
- Список литературы – 8 стр.

## Введение.

Фибрилляция предсердий (мерцательная аритмия) – разновидность тахиаритмий, при которой предсердия сокращаются хаотически с повышенной частотой (до нескольких сотен ударов в минуту), при этом частота сокращения желудочков не такая высокая (чаще всего около 90 ударов в минуту, то есть повышенная (тахисистолическая фибрилляция предсердий), но также встречаются разновидности аритмии с пониженным чсс (ниже 65 ударов в минуту, брадисистолическая) и нормальным (65-80 ударов в минуту, нормосистолическая фибрилляция предсердий)). Определяется по ЭКГ (зубец P отсутствует, вместо него появляется множество хаотических импульсов между T и QRS). Для окончательного подтверждения проводят суточный мониторинг ЭКГ.

Этот диагноз встречается достаточно часто и при неправильном лечении может иметь крайне опасные последствия для здоровья и жизни пациента.

Фибрилляция предсердий опасна высокой вероятностью возникновения тромбов в следствие задерживания крови в предсердиях. При возникновении тромба в правом предсердии возникает легочная эмболия, закупорка легочных артерий. При возникновении тромба в левом предсердии может возникнуть инсульт в следствие закупорки тромбом сосудов головного мозга.

Её распространенность составляет 4,5 млн человек в странах Евросоюза и более 3 млн человек в США (4). Среди взрослого населения заболеваемость фибрилляцией предсердий в среднем составляет 0,5-2,0% (6; 10), а у пожилых и старых людей этот процент может достигать 10-15% (13)

Для предотвращения тромбозов при фибрилляции предсердий используют антикоагулянты. Антикоагулянты бывают прямого действия (препараты на основе гепарина и его производных), непрямого действия (препараты на основе варфарина, фениндиона, аценокумарола и др.) и т.н. новые пероральные антикоагулянты (прямые ингибиторы тромбина: дабигатрана этексилат; прямые ингибиторы Ха фактора свертывания: ривароксабан, апиксабан).

Антикоагулянты прямого действия инактивируют факторы свертывания в крови, гепарины образуют комплексы с антитромбином, ингибируя множество факторов свертывания крови (в первую очередь тромбин), гирудин нейтрализует тромбин, образуя стабильный комплекс с его активным центром. Действие начинается сразу после внутривенного и через 20-40 минут после подкожного приема препарата, препарат быстро выводится, что требует приема по несколько раз в день. НФГ (нефракционный гепарин) и НМГ (низкомолекулярный гепарин) рекомендуется принимать после операций на нижних конечностях для предотвращения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии

легочных артерий (ТЭЛА)(7), а также при ТГВ и ТЭЛА, инсультах.

Антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К) нарушают синтез факторов свертывания в печени (конкурентно вытесняя витамин К из соединений, которые последний активировывает), начинают действовать после латентного периода (8-72 часа), т.к. в латентный период еще работают уже синтезированные факторы свертывания, блокируется синтез новых. Выводятся медленно (варфарин через 36-72 часа) почками и с желчью. Хорошо всасываются в кишечнике. Из-за медленного выведения не прямых и новых пероральных антикоагулянтов применять их следует под контролем показателей скорости клубочковой фильтрации – СКФ. Непрямые антикоагулянты, в отличие от новых пероральных, требуют постоянного контроля уровня свертываемости крови, проводимого с помощью тестов протромбинового времени и его производного МНО (международное нормализованное отношение). Также часто их применение требует контроля риска возникновения тромбозомболических осложнений по шкале CHA2DS2VASc и риска кровотечений по шкале HAS BLED.

При фибрилляции предсердий рекомендуется назначать препараты гепарина вместе с препаратами варфарина или др. антикоагулянтов непрямого действия. Гепарин отменяют после прохождения латентного периода, который у варфарина составляет до 72 часов. Определяют время отмены приема препаратов гепарина по достижении необходимых значений теста МНО.

После окончания периода стационарного лечения рекомендуется назначать пациентам не прямые или новые пероральные антикоагулянты, т.к. последние более безопасны при не меньшей эффективности.

Безопасность новых антикоагулянтов обуславливает широкий диапазон их применения. Так дабигатрана этексилат (прадакса) рекомендуют назначать при значениях СКФ не ниже 60 по формуле СКД-ЕPI (при значениях ниже 60 с осторожностью), ривароксабан (ксарелто) при значениях не ниже 20 (при значениях ниже 60 с осторожностью), апиксабан (эликвис) при значениях не ниже 10 (при значениях ниже 20 с осторожностью) (12). Однако, при сниженном риске тромбозомболических осложнений новые пероральные антикоагулянты могут иметь риск кровотечений при данной схеме лечения.

Данное ретроспективное одномоментное поперечное исследование, проведенное в УКБ №1 МГМУ им. И.М. Сеченова, призвано изучить частоту назначения антикоагулянтных препаратов пациентам с фибрилляцией предсердий в рекомендуемой дозировке в реальной медицинской практике и оценить риски кровотечений и тромбозомболических осложнений при таком лечении, выявить факторы, с которыми повышение этих рисков может быть связано.

## Материалы и методы.

В ходе ретроспективного исследования было проанализировано более 500 историй болезней, взятых из архива УКБ №1 МГМУ им. И.М. Сеченова за 2017 год, из терапевтического и кардиологического отделений, из которых отобрано 45 пациентов с фибрилляцией предсердий. Некоторые из больных не получали антикоагулянтную терапию, в 41 случае пациенты принимали один из новых пероральных антикоагулянтов, в 14 случаях получали один из новых пероральных антикоагулянтов в не всегда соответствующей рекомендациям дозировке\* или не получали никакой.

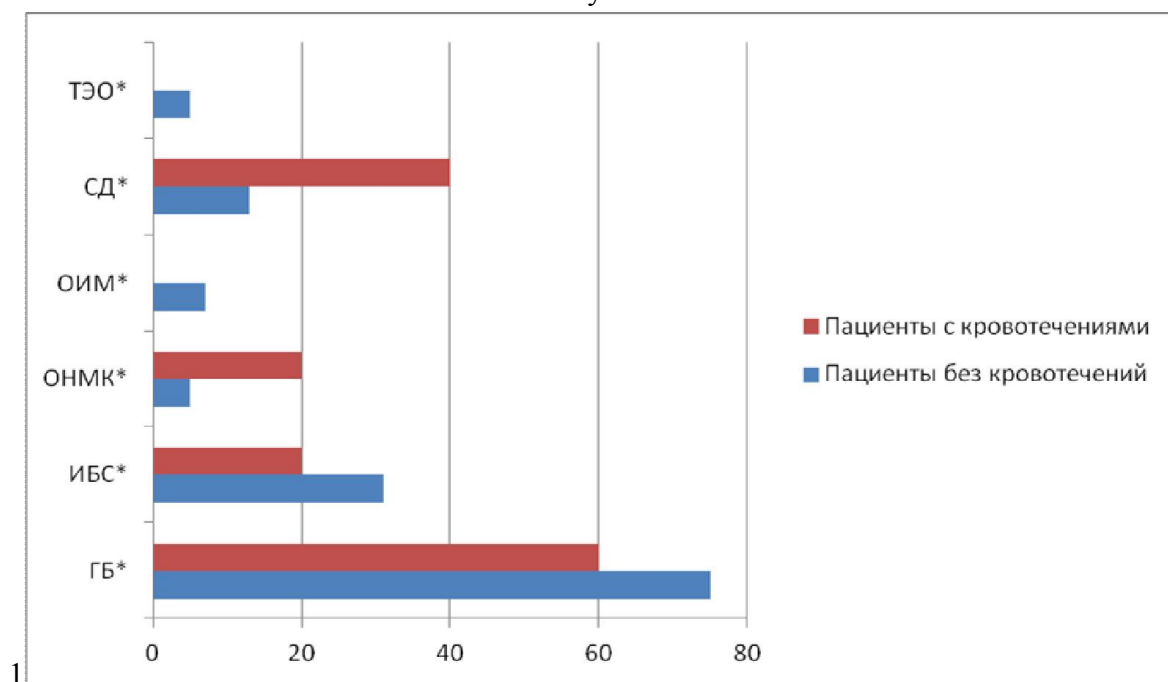
Далее пациенты были разделены на две группы: те, у которых были кровотечения при приеме препаратов (7 человек) и те, у которых не было (38 человек). Были составлены сравнительные диаграммы для двух групп, приведенные ниже: с количеством больных тем или иным сопутствующим заболеванием в процентах по группам (рисунок 1), с усредненным значением СКФ по группам (рисунок 2), а также с количеством принимавших тот или иной препарат или не принимавших ни один в процентах по группам (рисунок 3), а также показывающие средний возраст в каждой из групп (рисунок 4). Коэффициенты выявленных корреляций были вычислены по следующей формуле и подтверждены или опровергнуты по таблице стандартных коэффициентов корреляций Л.С. Каминского.

Формула расчета коэффициентов корреляции Пирсона:

$$r = \frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \cdot \sum (y - \bar{y})^2}}$$

\* Рекомендуемая дозировка препаратов: Прадакса – 220-300 мг/сут, Ксарелто – 10-20 мг/сут, Эликвис – 5-10 мг/сут

Рисунок

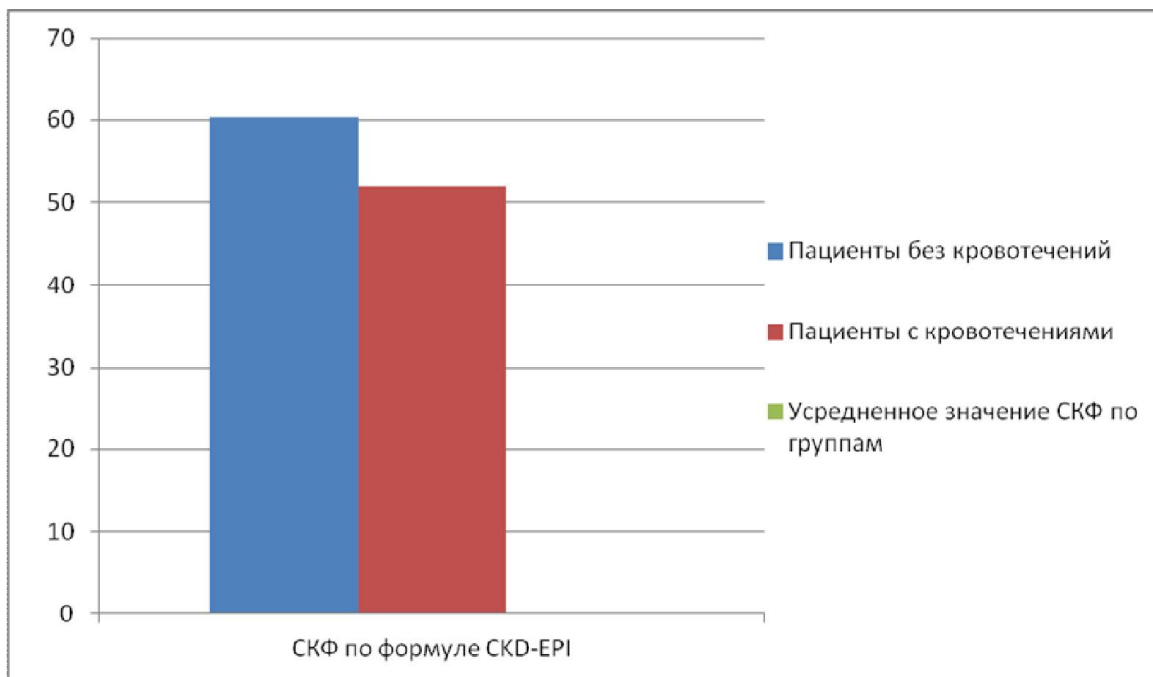


\*ТЭО – тромбоземболические осложнения, СД – сахарный диабет, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь

На горизонтальной оси мы видим, у скольких пациентов встречается заболевание, отмеченное на вертикальной оси, в процентах по группам с кровотечениями и без.

На данной диаграмме видна корреляция между наличием у пациента тромбоземболических осложнений и вероятностью кровотечений при приеме новых пероральных антикоагулянтов, достоверность которой не подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского, корреляция между наличием у пациента сахарного диабета и вероятностью кровотечений при приеме новых пероральных антикоагулянтов, достоверность которой подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского, корреляция между наличием у пациента острого инфаркта миокарда и вероятностью кровотечений при приеме новых пероральных антикоагулянтов, достоверность которой не подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского, корреляция между наличием у пациента острого нарушения мозгового кровообращения и вероятностью кровотечений при приеме новых пероральных антикоагулянтов, достоверность которой не подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского, корреляция между наличием у пациента ишемической болезни сердца и вероятностью кровотечений при приеме новых пероральных антикоагулянтов, достоверность которой не подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского, а также корреляция между наличием гипертонической болезни и вероятностью кровотечений при приеме новых пероральных антикоагулянтов, достоверность которой не подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского.

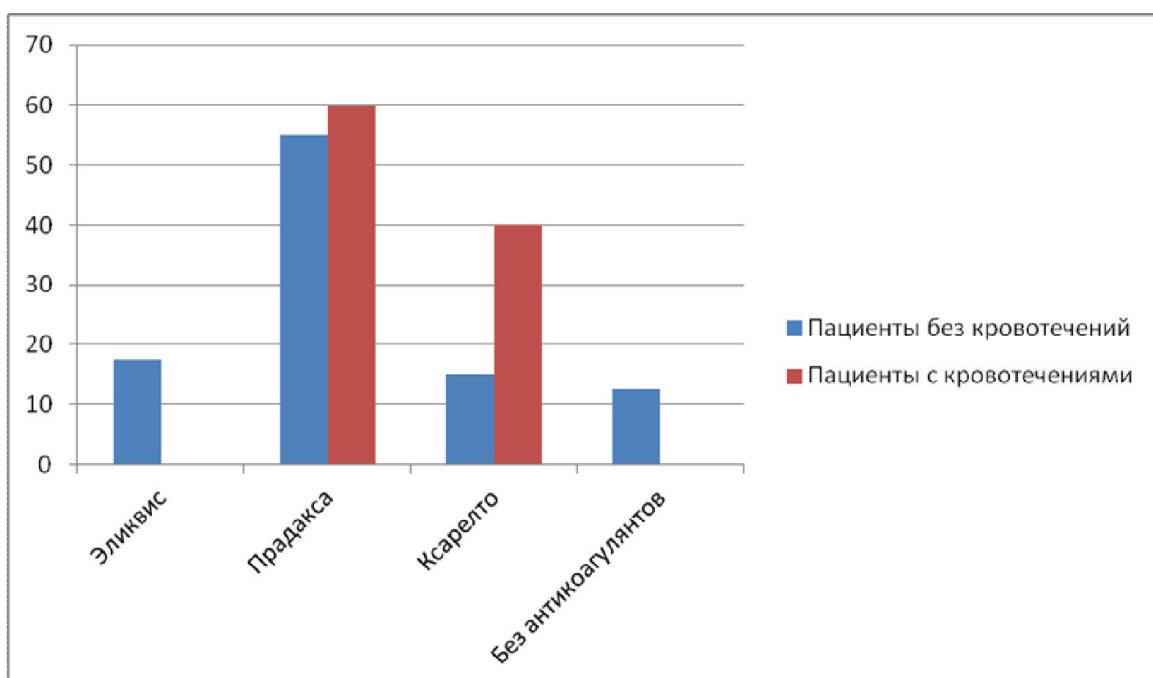
Рисунок 2



На горизонтальной оси расположены группы пациентов, средние значения СКФ по формуле СКD-EPI отмечены на вертикальной оси.

На данной диаграмме мы видим корреляцию между значениями скорости клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI (СКФ по формуле СКD-EPI) у пациентов и вероятностью кровотечений при приеме новых пероральных антикоагулянтов, достоверность которой подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского.

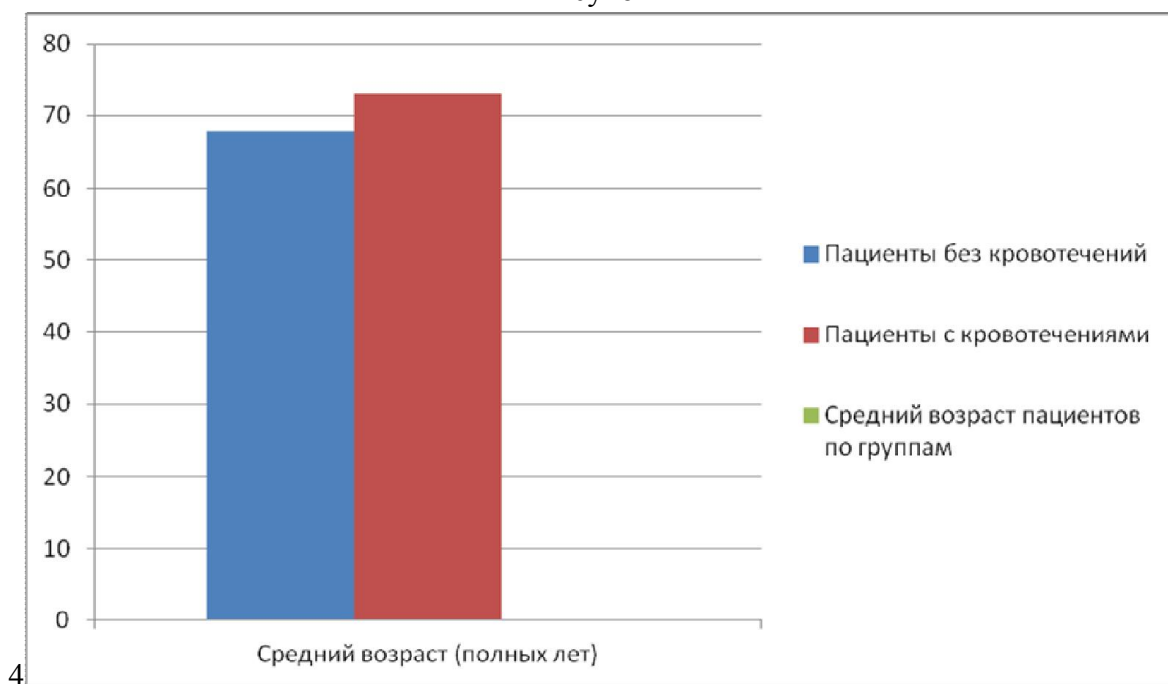
Рисунок 3



На горизонтальной оси отмечены препараты, которые принимали отобранные в исследовании пациенты, на вертикальной оси отмечено количество пациентов, применявших соответствующий препарат по горизонтальной оси, в процентах от всей группы.

На данной диаграмме мы видим корреляцию между приемом пациентом препарата Эликвис и вероятностью кровотечений, достоверность которой не подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского, корреляцию между приемом пациентом препарата Прадакса и вероятностью кровотечений, достоверность которой подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского, корреляцию между приемом пациентом препарата Ксарелто и вероятностью кровотечений, достоверность которой подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского и корреляцию между наличием у пациента антикоагулянтной терапии и вероятностью кровотечения, достоверность которой не подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского.

Рисунок



На горизонтальной оси отмечены группы пациентов, средний возраст каждой из которых отмечен на вертикальной оси.

На данной диаграмме видна корреляция между возрастом пациента и вероятностью кровотечений, достоверность которой подтверждается по таблице стандартных коэффициентов корреляции Л.С. Каминского.



### Обсуждение и результаты исследования.

В соответствии с диаграммами мы можем наблюдать следующие корреляции: больные с кровотечениями чаще имели в анамнезе СД и ОНМК, имели более низкие значения СКФ, чаще использовали прадаксу и ксарелто, и совсем не использовали эликвис, пациенты с кровотечениями в среднем были старше пациентов без кровотечений.

Таким образом мы можем сделать вывод, что прадакса имеет больший риск кровотечений, чем эликвис, что подтверждают другие исследования (4, 5), что при приеме антикоагулянтов с возрастом риск кровотечений возрастает, что также подтверждают исследования (3) а также что ксарелто имеет такой же или еще больший, что опровергает проводимые ранее исследования (4, 5)

Также в ходе ретроспективного исследования мы выяснили, что из 45 рассматриваемых пациентов с фибрилляцией предсердий терапию, соответствующую методическим рекомендациям по использованию препаратов этой группы, получали 31 пациент, 4 не получали антикоагулянтную терапию (противопоказания) и 10 получали антикоагулянтную терапию, не соответствующую рекомендациям (Прадакса, 300 мг/сут при СКФ по СКD-EPI < 60).

Проанализировав вышеупомянутые данные в соответствии с клиническими рекомендациями (7) и исследованиями, ранее проведенными в области применения антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий (13; 9) и исследования новых пероральных антикоагулянтов дабигатрана этексилата (1), ривароксабана (11) и апиксабана (8), мы пришли к выводу, что в ряде практических случаев клинические рекомендации в отношении новых пероральных антикоагулянтов соблюдаются нерегулярно, что может приводить к негативным последствиям для здоровья пациентов.

### Вывод.

В ходе ретроспективного одномоментного исследования мы подтвердили следующие утверждения:

1. В клинической практике рекомендации фармакологов в отношении антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий в ряде случаев не соблюдаются
2. С повышенным риском кровотечений при приеме новых пероральных антикоагулянтов коррелируют: сахарный диабет, острое нарушение мозгового кровообращения, прием препаратов прадакса и ксарелто, возраст более 75 лет

Выражаю огромные благодарности Соколовой Анастасии Андреевне, Скрипке Алене Игоревне, Глаголеву Сергею Менделевичу и другим сотрудникам УКБ №1 МГМУ им. И.М. Сеченова и Гимназии на Юго-Западе 1543!

## Список литературы

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., Eikelboom J., Oldgren J., Parekh A., Pogue J., Reilly P.A., Themeles E., Varrone J., Wang S., Alings M., Xavier D., Zhu J., Diaz R., Lewis B.S., Darius H., Diener H.C., Joyner C.D., Wallentin L. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The new England journal of medicine*, 2009, 361: 1139-1151
2. Graham D.J., Reichman M.E., Wernecke M., Hsueh Y., Izem R., Southworth M.R., Wei Y., Liao J., Goulding M.R., Mott K., Chillarige Y., MaCurdy T.E., Worrall C., Kelman J.A. Stroke, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare beneficiaries treated with dabigatran or rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 1662-1671
3. Harper P., Young L., Merriman E., Bleeding Risk with Dabigatran in the Frail Elderly. *The new England journal of medicine*, 2012, 366: 864-866
4. Nacarelli G., Varker H., Lin J., Schulman K. Increasing Prevalence of Atrial Fibrillation and Flutter in the United States. *The American Journal of Cardiology*, 2009, 104(11): 1534-1539
5. Perez A., Eraso L.H., Merli G.J. Implications of new anticoagulants in primary practice. *The international journal of clinical practice*, 2013, 67(2): 139-156
6. Бойцов С.А., Подлесов А.М., Егоров Д.Ф. Мерцательная аритмия. СПб: Элби-СПБ, 2001
7. Бокерия Л.А., Ревешвили А.Ш., Оганов Р.Г., Шубик Ю.В., Сулимов В.А., Медведев М.М., Рзаев Ф.Г., Попов С.В., Антонченко И.В., Мартынов А.И., Шляхто Е.В., Ардашев А.В., Яшин С.М., Недоступ А.В., Сыркин А.Л., Егоров Д.Ф., Татарский Б.А., Поздняков Ю.М., Покушалов Е.А., Голухова Е.З., Сопов О.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*, 2010, 59: 53-77
8. Карпов Ю.А. Апиксабан: новые возможности профилактики осложнений у больных с фибрилляцией предсердий. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2013, 4: 2-8
9. Красногорский С.Г. Современная медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: выбор тактики, антиаритмических препаратов и схем лечения. *Кардиология*, 2012; 9: 58-63
10. Кушаковский М.С. Аритмии Сердца: руководство для врачей. СПб: Фолиант, 2007
11. Моисеев В. С. Ривароксабан - новый прямой ингибитор фактора Ха для приема внутрь. *Клиническая фармакология и терапия*, 2010, 9(4): 2-7
12. Напалков Д.А., Соколова А.А. Алгоритм индивидуального выбора нового перорального антикоагулянта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий на основе имеющейся доказательной базы. *Эффективная Фармакотерапия*, 2015, 34: 24-30
13. Сулимов В.А., Напалков Д.А., Соколова А.А. Сравнительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2013, 9(4): 433-438